

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-504677
(P2002-504677A)

(43) 公表日 平成14年2月12日 (2002.2.12)

(51) Int.Cl. ¹	識別記号	P I	チーコード* (参考)
G 0 1 N 35/10		B 0 1 J 4/02	B 2 G 0 4 2
B 0 1 J 4/02		G 0 1 N 31/20	2 G 0 6 8
G 0 1 N 31/20		37/00	1 0 1 4 G 0 6 8
37/00	1 0 1	35/06	A
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-532698(P2000-532698)
 (86) (22) 出願日 平成11年2月18日 (1999.2.18)
 (86) 翻訳文提出日 平成12年8月18日 (2000.8.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US99/03486
 (87) 国際公開番号 WO99/42805
 (87) 国際公開日 平成11年8月26日 (1999.8.26)
 (31) 優先権主張番号 09/025,380
 (32) 優先日 平成10年2月18日 (1998.2.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

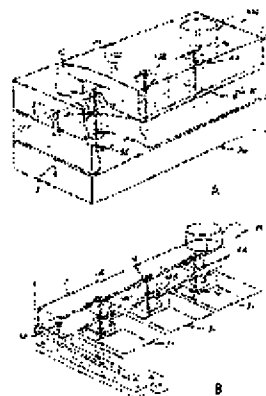
(71) 出願人 オアキド バイオサイエンス、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国08540 ニュージャージー州、プリンストン、ワシントン ロード 201, シーエヌ 5300
 (72) 発明者 デメルス、ロバート、リチャード
 アメリカ合衆国 ニュージャージー、クランベリー、エバンス ドライブ 28
 (74) 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 規定容量の液体を送る装置

(57) 【要約】

規定容量の液体を送る液体分配装置 (90A) であって、(a) 試薬充填溝 (12) と、(b) 前記試薬充填溝 (12) に接続され、出口を有する1個以上の計量毛管 (14A-14C) と、(c) 前記試薬充填溝 (12) に接続された1個以上のガス供給源 (41) とを含み、前記の1個以上の計量毛管 (14A-14C) を充填した後、試薬充填溝 (12) は液体が1個以上の計量毛管 (14A-14C) に入っている間に液体を排出可能であり、ガス供給源 (41) は計量毛管 (14A-14C) 内の液体を排出するよう作動可能である液体分配装置 (90A) である。



(2)

特表2002-504677

【特許請求の範囲】

【請求項1】 規定容量の液体を送る液体分配装置において、

- (a) 試薬充填溝と、
- (b) 前記試薬充填溝に接続され、出口を有する1個以上の計量毛管と、
- (c) 前記試薬充填溝に接続された1個以上のガス供給源とを含み、

前記の1個以上の計量毛管を充填した後、液体が1個以上の計量毛管中に保持されている間に前記試薬充填溝から液体を排出することが可能で、前記ガス供給源が前記計量毛管中の液体を排出するよう作動可能であることを特徴とする規定容量の液体を送る液体分配装置。

【請求項2】 少なくとも1個の計量毛管を形成する構造体が試薬充填溝へのメサあるいは出口でのメサを形成し、あるいは試薬充填溝中への、および出口でのメサを形成することを特徴とする請求項1に記載の液体分配装置。

【請求項3】 1個以上の計量溝に接続された2個以上の試薬充填溝を含み、前記液体分配装置が個別の試薬充填溝を介して2種類以上の試薬を分配するようにされていることを特徴とする請求項1に記載の液体分配装置。

【請求項4】 1個以上のガス供給源への前記試薬充填溝の2個以上の接続部を更に含むことを特徴とする請求項1に記載の液体分配装置。

【請求項5】 前記の2個以上の接続部が前記ガス供給源を分離することを特徴とする請求項4に記載の液体分配装置。

【請求項6】 前記試薬充填溝のセグメントを順次、かつ直線的に加圧するよう前記ガス供給源を順次作動させる制御装置を更に含むことを特徴とする請求項5に記載の液体分配装置。

【請求項7】 (1) 請求項1に記載の第1の液体分配装置と、第2の液体分配装置と、

(2) 第1の液体分配装置から受取り基板を第2の液体分配装置まで動かす移送装置とを含み、前記の受取り基板が第1あるいは第2の液体分配装置から排出された液体を受け取ることを特徴とする約分（アリコーティング）装置。

【請求項8】 前記第1と第2の液体分配装置が整合マーカを含み、前記約分装置が機械的、磁氣的、電気的あるいは光学的整合マーカを有する受取り基板

(3)

特表2002-504677

と共に作動するようにされていることを特徴とする請求項7に記載の約分装置。

【請求項9】 前記第1と第2の液体分配装置が機械的、磁氣的、電氣的、あるいは光学的整合マーカを含むことを特徴とする請求項8に記載の約分装置。

【請求項10】 (3) 第1または第2の液体分配装置のいずれかの整合マーカと受取り基板の整合マーカとの間の関係を検出して対応する整合データを発生させる整合検出装置と、

(4) 前記整合検出装置からの整合データを受け取り、前記整合データを改良すべくモータ駆動の移送装置を作動させる制御装置とを更に含むことを特徴とする請求項8に記載の約分装置。

【請求項11】 2種類以上の液体を受取り基板における2個以上の混合個所中へ分配する方法において、

(i) 請求項1に記載の第1と第2の液体分配装置に前記第1の液体分配装置と整合した受取り基板を提供する段階と、

(i i) 前記第1の液体分配装置から第1の液体を2個以上の混合個所に分配する段階と、

(i i i) 前記第2の液体分配装置と整合させるべく前記受取り基板を運動させる段階と、

(i v) 前記第2の液体分配装置から第2の液体を2個以上の混合個所まで分配する段階とを含むことを特徴とする2種類以上の液体を受取り基板における2個以上の混合個所中へ分配する方法。

【請求項12】 2種類以上の液体を受取り基板における2個以上の混合個所中へ分配する方法において、

(i) 請求項1に記載の液体分配装置にそれと整合した受取り基板を提供する段階と、

(i i) 前記液体分配装置から第1の液体を2個以上の混合個所へ分配する段階と、

(i i i) 前記液体分配装置の1個以上の試薬充填溝を第2の液体で充填する段階と、

(i v) 前記液体分配装置から第2の液体を2個以上の混合個所に分配する段階と、

(4)

特表2002-504677

階とを含むことを特徴とする２種類以上の液体を受取り基板における２個以上の混合個所に分配する方法。

(5)

特表2002-504677

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はマイクロスケールの分析あるいは合成工程において使用する特に規定された小容量である規定容量の液体を送る装置に関する。

米国特許第5, 585, 069号(Dkt. 第11402A号)、米国特許第5, 593, 938(Dkt. 第11402A号)、1955年5月31日出願された08/454, 771号(Dkt. 第11402B号)、米国特許第5, 643, 738号(Dkt. 第11402C号)、米国特許第5, 681, 484号(Dkt. 第11402D号)、米国特許第 号(出願番号第08/454, 772号、1955年5月31日出願、Dkt. 第11402E号)、1995年5月31日出願された米国特許出願番号第08/454, 768号(Dkt. 第11402F号)、米国特許第 号(出願番号第08/556, 036号、1995年5月31日出願、事件整理番号第11402G号)、米国特許第5, 632, 876号(Dkt. 第11717号)、1995年11月9日出願された米国特許出願第08/556, 423号(Dkt. 第11717A号)、1996年5月10日出願された米国特許出願第08/645, 966号(事件整理番号第11717B号)、米国特許第 号(事件整理番号第11740号)、および米国特許出願第08/744, 386号1996年11月7日出願Dkt. 第12385A号)とを含む、電極ベースのポンプを使用する液体分配装置の多数の関連特許出願が出願された。これらの特許および特許出願は参考のために全体的に本明細書に含めている。

【0002】

本発明は計量された容量の液体を例えば反応個所のような多数のマイクロスケールの個所に分配するという課題を指向する。本発明は多数の小容量の液体を分配するための安価な装置を提供する。

【0003】

比較的小型の装置において例えば、100個所、1,000個所あるいは10,000個所のような多数の個所において複合化学プロセスあるいはその他の混合プロセスを実行しうるようにする装置が開発されつつある。液体を送るための

(6)

特表2002-504677

そのような高密度の装置の用途の中のあるものは特定の個所に分配される液体の精密な計量することを要しない。しかしながら、その他の用途では精密な計量された混合に対してより大きな重点をおいている。多くの場合、精密な計量はプロセスの限定された部分においてのみ必要とされ、一方プロセスのその他の部分は液体の安定はしているが、それほど精密ではない送液を必要とするだけである。本発明の好適実施例における高度に精密な装置では計量された量の液体を受取り基板の規定された位置に排出するように受取り基板を装着しうるようにする。この装置においては、パージガスあるいは真空を適当に使用することにより使用済の溝を洗浄することにより数種の試薬を本装置を通して順次分配しうる。受取り基板はまた別の装置まで転送可能で、そこで計量してもよく、しなくともよいその他の液体を規定された位置に添加できるようにする。

【0004】

(発明の要約)

一実施例において、本発明は、(a) 試薬充填溝と、(b) 前記試薬充填溝に接続され、出口を有している1個以上の計量毛管と、(c) 前記試薬充填溝に接続された1個以上のガス供給源とを含み、計量毛管を充填後、試薬充填溝は液体が1個以上の毛管に保持されている間に液体を排出可能で、ガス供給源は1個以上の計量毛管の液体を排出するよう作動可能である、規定容量の液体を送る液体分配装置を提供する。前記装置は1個以上の計量毛管に接続された2個以上の試薬充填溝を有し、個別の試薬充填溝を介して2種類以上の試薬を分配するようにされていることが好ましい。本装置は更に、試薬充填溝において、ガス供給源への2個以上の接続部を含み、2個以上のガス供給源が個別のガス供給源に接続可能である。本装置は一実施例において、試薬充填溝のセグメントを順次および直線的に加圧するようガス供給源を順次作動する制御装置を含む。

【0005】

別の実施例において、本発明は、(1) 前文で述べた第1の液体分配装置と、(前述の装置とは異なる)第2の液体分配装置と、(2) 受取り基板を第1の液体分配装置から第2の液体分配装置まで移す(モータ駆動が好ましい)移送装置とを含み、前記受取り基板が第1あるいは第2の液体分配装置から排出される液体

(7)

特表2002-504677

を受け取る約分 (aliquoting) 装置を提供する。第2の装置は、例えば米国特許第 号 (1995年5月31日出願された特許出願番号08/556,036号、Dkt. 第11402G号) に記載の装置のような液体分配装置でよい。第1と第2の液体分配装置を有する約分装置は機械的、磁氣的、電氣的あるいは光学的整合マーカを含み、前記装置は機械的、磁氣的、電氣的、あるいは光学的整合マーカを有する受取り基板と共に作動するようにされている。約分装置は更に、第1あるいは第2の液体分配装置のいずれかの整合マーカと受取り基板の整合マーカとの間の関係を検出し、対応する整合データを発生させる整合性検出装置と該整合性検出装置から整合データを受け取り、整合データを改良するためにモータ駆動の移送装置を作動させる制御装置とを含むことが好ましい。

【0006】

更に別の実施例において、本発明は (i) 本発明の第1と第2の液体分配装置に第1の液体分配装置と整合した受取り基板を提供する段階と、(ii) 第1の液体分配装置から第1の液体を混合個所に分配する段階と、(iii) 受取り基板を第2の液体分配装置と整合させるよう動かす段階と、(iv) 第2の液体分配装置から第2の液体を混合個所に分配する段階とを含む、2種類の液体を受取り基板の2個以上の混合個所中へ分配する方法を提供する。別のオプションとして、本発明は (i) 請求項1に記載の液体分配装置にそれと整合した受取り基板を提供する段階と、(ii) 液体分配装置から第1の液体を2個以上の混合個所に分配する段階と、(iii) 液体分配装置の1個以上の試薬分配装置を第2の液体で充填する段階と、(iv) 液体分配装置から第2の液体を2個以上の混合個所に分配する段階とを含む、2種類の液体を受取り基板の2個以上の混合個所に分配する方法を提供する。

【0007】

(定義)

以下の用語は、本特許出願の解釈にに対して以下の意味を有している。特に、特許請求の範囲の解釈に対して以下の用語の定義は本明細書において見出されるその他の本文に基づく逆の意味のいずれの主張に対しても優先するものとする。

(8)

特表2002-504677

毛管の寸法

●「毛管の寸法」とは液体の毛管現象による流れを促進する寸法である。典型的には、毛管寸法による溝は幅が1.5ミリ以下である。溝の幅は約500ミクロン以下であることが好ましく、更に好ましくは約250ミクロン以下であり、更に好ましくは約150ミクロン以下である。

●毛管障壁

「毛管障壁」とは例えば開口におけるメニスカスのような溝における液体によるエネルギーを最小にする液体面の形成を促進するように構成されたより大きな空間中への溝の開口からなる、溝内での流体の流れに対する障壁である。

●メーサ

「メーサ」とは計量毛管の入口あるいは出口がその上に位置している突起である。メーサは湿潤現象により液体が保持されうる入口あるいは出口の近傍での表面積を低減するよう作用する。

●計量毛管

「計量毛管」とは既知の量の液体まで充填されるようにされた溝であって、その既知の量は次いでガス圧によって分配可能である。

【0008】

(発明の詳細説明)

例えば米国特許第 号(出願番号08/556,036号、1995年5月31日出願、Dkt.第11402G号)および米国特許出願番号第08/744,386号、1996年11月7日出願、(Dkt.第12385A号)のような出願中の特許出願にも液体を例えば101.6ミリ×101.6ミリ(4×4インチ)のガラス板上に配列された10,000個所のような多数の個所に分配しうる小型の液体分配装置が記載されている。これらの装置は例えば組合わせ合成方法において有用である。本発明は小さくて、近接離隔した個所に液体を分配する付加的なツールを提供する。

【0009】

図1Aにおいて、液体分配装置90Aが三次元表示で示されている。実線の矢印は流体の流れ方向を示し、白抜きの矢印は流体移送のためのガスの流れ方向を

(9)

特表2002-504677

指示する。液体は供給源(図示せず)から試薬送給入口11を介して試薬充填流溝12中へ導入される。試薬充填溝における余分の液体は過剰流体出口13を介して排出される。出口は液体分配装置90Aを通しての毛管現象による流れを向上させるため毛管寸法の溝を提供しうる試薬吸込み溝と接続可能である。図1Bは試薬吸込み溝17を備えた液体分配装置90Bを示す。液体の流れは毛管現象による流れの過程の結果として、あるいはポンピングの結果として発生する。試薬充填溝12を貫流する際、液体は一連の計量毛管14、例えば第1の計量毛細管14A、第2の計量毛細管14Bおよび第3の計量毛細管14Cへは入り、充填する。計量毛管の出口に形成された毛管障壁が計量毛管14からの液体の早期の排出を阻止しうる。試薬吸込み溝の寸法は該溝を通る、そのため試薬充填溝12を通る毛管作用による流れを促進するよう選定可能で、あるいは試薬充填溝中への流れがポンプによって促進される場合には、過剰の圧力が試薬充填溝12から過剰の流体出口13への液体の流れによって解放されるよう選定され、前記過剰流体出口13においてはそのような過剰の圧力が液体が計量毛管14から排出されるようにする。

【0010】

図2Aから図2Cまでは材料の3枚の層、すなわち第1の層21、第2の層22および第3の層23から構成された基板において形成された液体分配装置90を示す。第1の層21はガスパルス流路40と第2の層中へ導かれたガスパルスフィード41とを有している。第2の層23は試薬分配プレート22における試薬充填流路12と連通した入口と出口とを備えた計量毛管14を有している。

【0011】

試薬充填溝12は毛管作用力が試薬充填溝からの排出を阻止しないよう十分大きい寸法であることが好ましい。排出は分配しようとする液体と接触すると湿潤しない材料からなる第2の層22を構成することによって高めることができる。過フルオロアルカン(perfluoroalkanes)の薄くて、非湿潤コーティングの方法がダッタ他(Datta et al)の米国特許第4,252,848号に記載されている。代替的に、試薬充填溝の表面の表面エネルギーは表面をシリコン樹脂あるいはフッ素含有樹脂によってコーティングすることによって湿潤を低減させることによ

(10)

特表2002-504677

って低減することができる。そのような樹脂がモチズキ他(Mochizuki et al)に対する米国特許第5,652,079号に記載されている。試薬充填溝12の側部も例えば表面を例えばSigma Cote™(ミズーリ州セントルイスのシグマケミカル社—Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), ダイクロロオクタメチルシロキサン(dichlorooctamethylsiloxane) ($C_8H_{24}Si_4O_3Cl_2$, Surfa-Sil™, イリノイ州ロックフォードのピアスケミカル社—Pierce Chemical, Rockford, IL)のような反応性オルガノシラン試薬で表面を反応させることにより、あるいは例えばオクタデシルトリアルキオキシシラン(octadecyltrialkoxysilane) (イリノイ州ロックフォードのピアスケミカル社—Pierce Chemical, Rockford, IL—のAqua-Sil™)のような改質オルガノシランで反応させることにより耐湿潤性としうる。

【0012】

図2Aから図2Cまではまた、分析プレートの反応ウエル31を計量毛管14の出口と整合させた状態で毛管の計量プレート23の下に位置した分析プレート30を示す。分析プレートは計量毛管の出口が該分析プレートの対応するウエル中へ開放するように毛管の計量プレートと整合しうる。前記分析プレートにおけるウエルは例えば分析、合成、あるいはその他の化学的プロセスを実行するために使用しうる。分析とは、例えば生物化学的信号変換反応のような化学プロセスの反応抑制剤、誘発物質、あるいは活性剤の検査あるいは例えば免疫分析、交配分析、あるいは核酸増幅分析のような物質の存在検査を含みうる。

【0013】

例示した分析プレート30は、例えば1996年11月7日出願された米国特許出願第08/744,386号(Dkt. 第12385A)および1996年4月9日出願された米国特許出願第08/630,018号(Dkt. 第12098号)に記載のようなシールを使用することにより液密シールを形成するよう第3の層23に反転可能、かつシール可能に取付けることが出来る。1995年5月31日出願された米国特許出願第08/556,036号(Dkt. 第11402G号)および1996年4月9日出願された米国特許第 号(出願番号第08/630,018号、Dkt. 第12098号)に記載のように第

(11)

特表2002-504677

3の層と分析プレートとの間にガasketを位置させることが出来る。(後者の特許については参考のために全体的に本明細書に含めている。)例示においては、通気孔32が反応ウエル31の近傍で形成されている。通気孔32は背圧が液体の分配を阻害するのを阻止する。

【0014】

図2Aから図2Cまでに、液体分配装置90Aの作動が示されている。図2Aにおいて、試薬充填溝12は液体で充填され、その結果計量毛管14も充填されている。次いで、試薬充填溝12液体の流れが消滅され、液体は、圧力が計量毛管から液体を排出するのに有効な圧力以下である限り毛管作用による流れあるいはガス圧を利用して試薬充填溝12から排出される。試薬充填溝12からの排出により図2Bで示すように、計量毛管14を液体で充填した状態にする。ガスのパルスが(一部を図示している)ガスパルス溝40に供給され、ガスパルスフィーダ41を介してガスを試薬充填溝12中へ噴射して計量毛管14における計量された流体50が図2Cに示すように対応するウエル31中へ排出されるようにする。必要に応じて、過剰流体出口13を介するガスの流れは閉塞され、流体を計量毛管14から排出している圧力を維持することができる。しかしながら、ガス出口通路は十分な圧力を形成しうるよう常に十分絞り込み可能である。計量毛管14の寸法とガスパルスフィーダ41の位置とは細分された出口からの液体の排出がガス圧を液体排出工程を早期に終了させてしまうに十分なほど解放しないよう選定される。

【0015】

一実施例において、図2Aから図2Cに示すような計量毛管14を収容している構造体は試薬充填溝12中へ、かつ上側のメーサ15と下側のメーサ16とを形成している第3の層23の下面の平坦な面の大部分から離れる方向に突出しうる。計量毛管14の上側メーサ15は試薬充填溝12中へ突出することによってガス圧によって偶発的に排出される可能性のある試薬充填溝における残存液体の量を最小にしている。下側のメーサ16は第3の底層23に沿って流れるようそらされる流体の量を最小にしている。図示例に示す上側および下側のメーサは便宜上「上側」および「下側」として指示している。ある場合には、メーサは異なる方

(12)

特表2002-504677

向性となるよう設計しうる。

【0016】

図3Aから図3Cまでに示す別の実施例においては、液体分配装置190もまた図2Aから図2Cまでに示す液体分配装置90Aと同様に第1の層121、第2の層122、および第3の層123を有している。液体分配装置190の3枚の層はまた、例えばガスバルス溝140、ガスバルス・フィード141、試薬充填溝112、計量毛管114のような図2Aから図2Cまでに示すものと同様の構成要素を有している。反応ウエル131を備えた分析プレート130は液体分析装置に反転可能に取付け可能である。しかしながら、図3Aから図3Cまでに示す計量毛管114を収容している第3の層（「毛管作用計量プレート」）はメーサを形成していない。3葉の図面（panels）、3A、3Bおよび3Cは分配液150を示している。

【0017】

ある実施例においては、計量毛管（例えば14または114）の入口および出口を囲む表面領域は湿潤に対しては敏感ではない。例えば、これらの領域は表面の材質を耐湿潤性に改質する試薬で処理することが可能である。

【0018】

図4から図6までは、各種の構造の相対位置と、相互に対するそれらの関係を示すために種々の角度から見た、分析プレートを取付けた液体分配装置290の概略図を示す。図4は底から見た場合の分析プレートを取付けた液体分配装置の概略図である。図5は液体分配装置290を試薬充填溝212の長手方向軸線の側から見た場合の、分析プレート230が固定プレート201に取付けられた液体分配装置290の概略図である。図6は液体分配装置290をガスバルス溝の長手方向軸線の側から見た場合の、分析プレート230が固定プレート201に取付けられている液体分配装置の概略図である。図5および図6はまた、液体分配装置290の3枚の層、すなわち第1の層221、第2の層222および第3の層223を示す。一実施例において、ガスバルス溝240は試薬充填溝212に対して直角に配置されている。ガスバルス・フィード241はガスバルス溝240と試薬充填溝212とを接続しガスを試薬充填溝212中へ送給する。

(13)

特表2002-504677

【0019】

分析プレートにおける各ウェル231は図6から判るように通気孔232を有し、液体分配装置の作動の間過剰のガスあるいは液体のための出口として作用し、あるいは洗浄過程の間の溶液の出口を提供する。分析プレート230を備えた液体分配装置290がその上に装着されている固定プレート201は通気孔232から流体を排出するスロットを有する。

【0020】

図示実施例において、試薬充填溝212は1個以上の試薬送入口211と1個以上の過剰流体出口213とを有している（図5に示す）。過剰流体出口213は液体分配装置290における液体を排出するために真空源に接続するようにされている。例えば、真空源に接続された液体排出溝213は液体分配装置の各作業の後、あるいは洗浄の後、液体分配装置290を迅速かつ均等に乾燥するために使用可能である。図示例においては、ガスバルス溝240は試薬充填溝212の上方に配列されているが、このことは、他の図示例と同様に必要条件ではなく、当該技術分野の専門家にはこの開示での利点を有するその他の設計上の選択も明らかである。

【0021】

図4および図5はまた、一実施例で使用されている寸法を含む。しかしながら、寸法と相対位置とは所定の分配装置および受取り基板とに適合するように変更可能である。本実施例においては、第1の層221における各ガスバルス溝240の寸法は幅が450ミクロン、深さが150ミクロンである。同様に、第2の層222における試薬充填溝212の幅は300ミクロンで、深さは100ミクロンである。第3の層223における計量毛管214は2.0ミリの均一な長さ、270ミクロンの直径（これは例えば長さは2ミリである）の均一な直径とを有している。ガスバルス・フィーダ241の直径は25ミクロンである。好適実施例において、このガスバルス・フィーダ241のサイズはガスバルス溝240中への液体の流れを最小にするよう選定される。分析プレート230における各反応ウェル231のサイズは1ミリX1ミリX0.3ミリであり、ウェル間のピッチは1.5ミリである。別の図示実施例は反応ウェルが1.5ミリX1.5

(14)

特表2002-504677

ミリX0.3ミリである。ある実施例においては、反応ウエルのサイズは例えば米国特許第 号(Dkt. 第11402G号)に記載のように液体分配装置の反応ウエルにおいて実行される開裂 (cleanage) 段階からの全ての廃物を収集しうるように選定される。そのような開裂は例えばビードのような固形サポートから合成製品を開裂することが好ましい。

【0022】

本発明の一局面は各々が特定容量 (すなわちウエル中への排出毎に分配される量) の液体分配装置と、1個以上の受取り基板とを備えた2個以上の液体分配装置を有する約分装置を使用することである。一実施例において、例えば第1の液体分配装置390は図7に示すように864個のウエル中へ分配するよう構成された多数の試薬充填溝312 (実線) とガスパルス溝340 (点線) とを有している。第1のガスパルス溝340Aと、第2のガスパルス溝340Bと、第3のガスパルス溝340Cと、第4のガスパルス溝340Dとが図において特定されている。また、第1のアルファ試薬充填溝312A1、第2のアルファ試薬充填溝312A2および第3のアルファ試薬充填溝312A3も特定されている。3個の試薬充填溝312の各セットは例えば第1の試薬充填入口311A、第2の試薬充填入口311B、および第3の試薬充填入口311Cのような試薬充填入口311によって液体が送られてくる。同じ3組の試薬充填溝312は、例えば第1の過剰流体出口313A、第2の過剰流体出口313B、および第3の過剰流体出口313Cのような過剰流体出口313によって液体が排出される。試薬充填溝から過剰の液体を吸出するために負圧あるいは毛管作用流出装置を使用するので、先に示したように過剰の流体出口は下方の代わりに上方に液体を流しうる。例えば、この実施例において、ウエル間のピッチは例えば約3ミリでよく、そのため図示した液体分配装置は114.3ミリX114.3ミリ (4.5インチX4.5インチ) の基板に位置した分析プレートにおいて約864個のウエルに液体を分配する。

【0023】

例えば別の実施例においては、第2の液体分配装置490は図8に示すように3456個のウエルに液体を分配するよう構成された多数の試薬充填溝412 (

(15)

特表2002-504677

実線)とガスバルス溝440(点線)とを有している。本実施例においては、例えば、ウエル間のピッチは1.5ミリであり、そのため図示した液体分配装置114、3ミリ(4.5インチ)X76.2ミリ(3インチ)の基板に位置した分析プレートにおける約3456個のウエルに液体を分配する。図示した液体分配装置490は、多数のサンプル試薬充填溝412とガスバルス溝440と共に第1の制御試薬充填溝461と、第2の制御試薬充填溝462と、第3の制御試薬充填溝463とを有している。制御試薬がその中へ噴射される制御ウエルは例えばテストサンプルの無い制御のような種々の反応制御を実行するために使用しうる。例えば、酵素に対する潜在的な反応抑制剤の抑制効果を検査する酵素分析において、第1の制御試薬充填溝はテストサンプルは何ら無いが、但し酵素を含む全てのその他の分析試薬を使用して液体を分配することが可能で、第2の制御試薬充填溝はテストサンプルは何ら無いが、但し全てのその他の試薬と既知の反応抑制剤を使用して液体を分配することが可能で、第3の制御試薬充填溝はテストサンプルおよび酵素は何ら無いが、但しその他の全ての分析試薬を使用して液体を分配することが可能である。サンプル試薬充填溝は例えば、テストサンプル、酵素、反応抑制剤および活性抑制を検査するのに必要なその他の全ての試薬のような全ての成分を使用して液体を分配するために使用可能である。

【0024】

別の局面において、ガスは、第1のガスバルス溝から始まって、次いで第2のガスバルス溝という風に順次液体分配装置390および490のガスバルス溝に送られ、その結果ガス圧が第1のガスバルス・フィーダ、第2のガスバルス・フィーダ、第3のガスバルス・フィーダ等における試薬充填溝において順次受取られることになる。この順次ということを試薬充填溝の「直線的」に加圧するセグメントと称しうる。直線的加圧は試薬充填溝における始点から一方向あるいは双方向に進行しうる。例えば、液体分配装置390において、ガス圧は順次第1のガスバルス溝340A、次いで第2のガスバルス溝340B、第3のガスバルス溝340C、という風に順次送られる。

【0025】

ガスの送給を制御するために、例えば電気プロセッサのような電子制御装置を

(15)

特表2002-504677

例えばスイッチ、ソレノイド等のような電気機械的装置と関連して使用することが出来る。ガス供給源に接続された弁を開閉するために遠隔制御の電気機械的装置を使用することが出来る。

【0026】

図8において、液体分配装置490は、第1の層の一レベルに形成されたガスバルス溝440（点線で示す）を通してガスがサンプル試薬充填溝412と、第1と第2の制御試薬充填溝461および462まで送給可能で、一方ガスが第1の層の第2のレベルに形成されたガスバルス溝を介して垂直方向に向けられた第3の制御試薬充填溝463まで送ることが可能なように基板の2レベルにおいてガスバルス溝を有している。

【0027】

図9に示す第3の分配装置590は以下の例1において説明する。

【0028】

図示のために、図10は例えば反応プレート複合体600および分析プレート700のような2種類の受取り基板を示す。反応プレート複合体は6個の反応プレート601から構成されている。反応プレート複合体600は均等に分割された反応ウエル631、すなわち接続継ぎ目634によって分離されている部分を有している。同様に、分析プレート700はまた均一に分割された反応ウエル731を有している。分析プレート700の反応ウエルは反応プレート複合体600の反応ウエルと直接マッピングするが、反応プレート複合体600の接合継ぎ目634とマッピングする分析プレート700の部分はその代わりに制御ウエル733で充填されている。

【0029】

例えば、反応プレート複合体600は、例えば米国特許第 号（1995年5月31日出願された特許出願番号08/556,036号、Dkt. 第11402G号）あるいは1996年11月9日出願された特許出願番号08/744,386号（Dkt. 第12385A）に記載の液体分配装置を使用し、その上に検査化合物の組み合わせ配列が合成されたプレート複合体とする。接合継ぎ目634は例えばガスあるいは液体送給ラインのような補助機能として

(17)

特表2002-504677

使用される好適液体分配装置の領域と適合する。この余分の空間は分析プレート700内で制御ウェルを拡散するために利用可能である。

【0030】

例えば酵素の分析において、分析を実行するために分析プレート700のウェルにおいて必要とされる種々タイプの試薬は単一の第1の液体分配装置から添加可能である。あるいは、分析プレート700は種々の試薬を添加するために手で、あるいはロボットのような電動移送装置によって第2の液体分配装置まで搬送可能である。

【0031】

一実施例において、図7に示す分配装置を備えた第1の液体分配装置390は、分解された864個のウェルの化学薬品すなわち試薬と共に分析において使用する(例えば組み合わせプロセスでの製品のような)化学薬品を分解するために864個のウェルのアルファ分析プレート中へ例えばDMSO(ジメチルスルフォキシド)のような溶液を分配するために使用される。例えばカリフォルニア州フラートンのベックマンインストルメンツ社(Beckman Instruments, Fullerton, CA)によって市販されているバイオミック(Biomex)高密度複製工具のようなピン装置が864個のウェルを(アルファプレートと共に使用される1/2セルピッチで位置している)3456個のウェルを有するベータ分析プレートにおけるウェルの1/4上に複製するために使用しうる。3個の付加的なアルファ分析プレートからの試薬は独特の試薬をベータ分析プレートのウェルの残りの3/4中へ詰め込むために使用しうる。ベータ分析プレートは種々の制御装置により分析を完了するために必要に応じて更に分配するために図8に示すようなサンプルおよび制御試薬充填溝によって第2の分配装置490まで移送可能である。

【0032】

所定の容量が小さい場合、ある実施例においては、ウェルに添加される個々の流体を確実に混合するよう慎重を要す。例えば、プレート490には確実に混合を行なうように超音波振動を加えることができる。

【0033】

別の液体分配装置890(図11および図12)は前述の液体分配装置290

(18)

特表2002-504677

と類似である。液体分配装置890も第1の層821と、第2の層822と、第3の層823とを有している。液体分配装置の3枚の層もまた、ガスバルス溝840と試薬充填溝812とを接続するガスバルス・フィーダ841や、試薬送給入口811、過剰流体出口813、および計量毛管214のようなそれらの構成要素構造体を有している。分析プレート830の要素構造体は1個以上のウエル831を有し、各ウエルは通気孔832を有している。ガスバルス通路840と試薬充填溝812とが平行して整合している以外は固定プレート801を含むこれらの構成要素は図4から図6までに示すものと同様に機能する。

【0034】

ガスバルス溝が試薬充填溝に対して平行である実施例は、計量毛管から順次の列で液体を分配したい場合は特に好ましい。ガスバルス溝は試薬充填溝の直接上方（あるいは下方）に位置している。ガスのバルスがガスバルス溝の一つに導入されると、計量毛管の列全体に分配が行われる。一方の列から別の列までバルス化されたガスを順次段階的に送ることにより、分析プレートは該プレートが完全にアドレスされるまで列走査の要領で試薬を受取る。この実施例は以下の理由から望ましい。すなわち、（1）チップからの試薬供給装置の複雑さを低減しうること、（2）特に動的な分析の計器に対して検出装置の複雑さを低減しうることである。

【0035】

作動時、本発明の装置は（計量毛管の溝の直径が100ミクロンで、長さが1.0ミリである場合の）8 nLの容量と、（計量毛管の溝の直径が200ミクロンで、長さが1.5ミリである場合の）46 nLの容量と、あるいは（例えば、計量毛管の溝の直径が300ミクロンで、長さが2.0ミリである場合の）42 nLの容量を多数の場所へ送ることが出来る。8 nLの計量溝である第1の例の場合、この容量を3、456個のウエルの各々に送るためには約200 μ Lから約300 μ Lの送給容量を使用しうることが考えられる。各ウエルは一好適実施例においては300 μ m以下であり、（例えば300 nLの容量分を入れる）。その用途に対して適当である場合には、過剰流体出口を貫流している流体を再循環させることも可能である。

(19)

特表2002-504677

【0036】

液体分配装置は、例えば水溶液あるいは非水溶液のようなある等級の液体の粘度、毛管作用による流速およびその他の物理的・化学的特性に適合するように製造可能であることが認められる。例えば、水溶液およびエクソール溶液を分配するのにある特定の設計のものが適当で、一方その他の有機溶液を分配するには分配溝の低濃度と低表面張力を考慮した別の設計のものを使用しうる。

【0037】

液体分配装置を製作するための材料は分配および分析するために使用する化学薬品に対して抵抗性のある材料群から選定可能である。好適な材料はマクロ加工、エッチング、および（例えばプラスチックの複製プレートを成形する）複製技術に対して順応しうるものである。液体分配装置の層は、例えば、ガラス、クォーツ、シリコン、ドーピングしたシリコンあるいは複製の場合にはポリマのように、化学的にエッチング可能、あるいは反応性イオンでエッチング可能、レーザーで穿孔可能、あるいは要求された構造体を形成するプロセスからつくられたモールドあるいは工具から複製可能である材料から形成される。複製された層は例えばポリプロピレン、ポリスチレン、あるいはテフロン（登録商標、テトラフルオロエチレンポリマ）のような成形可能プラスチックから形成されている。分析プレートのために使用される好適材料は例えばポリプロピレンあるいはテフロン（登録商標）のようなプラスチックでよい。本装置を構成するプレートあるいは層の厚さは約1.0ミリから約6.0ミリであることが好ましく、より好ましくは約1.5ミリから約3.0ミリである。

【0038】

ガラスで本発明による装置を製作するには、溝は、相互に接合されるガラス板の境界に沿って溝を形成すればよい。溝の製作は、例えば化学的エッチング、あるいは反応性イオンエッチングあるいはレーザーアブレーションのようなエッチング技術によって達成可能である。プレートを貫通して形成された溝はレーザーアブレーションによって形成されることが好ましい。ガラスプレートの表面の大部分はレーザーアブレーションによって溝を穿孔する前にざらざらにすることが好ましく、特に、突発の発生するプレートの側部をざらざらにすることが好ましい。ざ

(20)

特表2002-504677

らざらにすることによって突発個所で発生する割れ目の範囲を制限する上で役立つ。レーザアブレーションに続いて、粗くされた面は研磨される。

【0039】

微細な形成物が好ましい場合、例えばドライ化学的イオンエッチングのような高度に精密の技術が好ましい。ドライ化学的エッチングは、例えば1985年刊行の、ニューヨークのジョンウイリアンドサンズ社から発行されたエス、エム、スューによる「半導体素子、物理学および技術」(S.M.Sze "Semiconductor Devices, Physics and Technology" John Wiley & Sons, New York, 1985)の457-465ページに説明されている。そのような一技術、すなわちプラズマ助勢エッチングにおいては、所定の軸線に沿ってプラズマエッチング剤を導くことによってエッチング境界でのクリスプ性を増すために電界を使用しうる。そのようなプレートを横断する溝の形成に続いて、プレートの表面をラッピングして研磨すればよい。プレートが十分滑らかになると、プレートは例えば米国特許第

号(1996年11月8日出願された特許出願番号第08/745、766号、Dkt.第11865号)(この特許は参考のために全体的に本明細書に含めている)に記載の陽極接着技術を使用して液体分配層の他方のプレートに永久的に接合可能である。陽極接着技術は例えば、ガラスのプレート、ガラスとシリコンのプレートを整合するために使用可能である(米国特許第号、Dkt.第11402G号参照)。

【0040】

本発明による装置をプラスチックで作るには、前述のものと同一方法を使用して通常シリコンで成形工具を製作する。前記工具は適当な形成物を有している成形された複製を作るための反転した形成物が形成されている。

【0041】

本発明の別の局面において、液体分配装置を備えた約分装置には整合性検出機構を設けることが好ましい。整合性検出機構は当該装置と、例えば分析プレートのような受取り基板とにおいて整合マーカを有することが好ましい。整合マーカは液体分配装置の下面と分析プレートの上面との境界に沿って形成されることが好ましい。整合マーカは例えばノッチ、メーサ、隆起、溝、ピンあるいは孔のよ

(21)

特表2002-504677

うな機械的マーカでよい。例えば、磁気、電気あるいは光学的マーカのようなその他の整合マーカを使用してもよい。異なる整合マーカを単独で、あるいは組み合わせて使用してもよい。液体分配装置の整合マーカは、同じあるいは異なる試薬を分配する必要がある数個の分析プレートが順次液体分配装置と精確に整合しうるか、あるいは単一のプレートが最初に第1の装置と、次いで第2の装置という風に整合しうるように分析プレートの対応するマーカと係合するようにされることが好ましい。

【0042】

整合性検出機構は分析プレートの整合マーカに対する液体分配装置の整合マーカの相対位置を検出する整合性検出装置を有している。整合性検出装置は整合データを発生させ、該整合マーカを制御装置に転送することが好ましい。制御装置は液体分配装置間で分析プレートを転送するのみならず整合性検出装置からデータを受取った後分析プレートの整合マークの液体分析装置の対応するマーカに対する整合性を調整するよう作動可能であることが好ましい。

【0043】

本発明は以下の非限定的例によって更に支援される。

【0044】

例 1. 液体分配装置の製作

図9に示すような液体分配装置590は以下のように製作される。第1の耐熱ホウ珪酸塩ガラスプレート（例えばバイレックス（Pyrex）（登録商標）ガラス）（88.9 X 127ミリ（3.5インチ X 5.0インチ） X 30ミル）がその底面において10個の平行のガスバルス溝540（幅が450ミクロンで深さが150ミクロン）を形成するようエッチングされる。第1のガラスプレートの全てのエッチングは化学薬品を用いて実行される。第2の耐熱ホウ珪酸塩ガラスプレート（88.9 X 127ミリ（3.5インチ X 5.0インチ） X 30ミル）がその底面において2個の平行の試薬充填溝512（幅が300ミクロンで深さが100ミクロン）を形成するようエッチングされる。各試薬充填溝の端部において、試薬送給入口511（直径が300ミクロン）がエッチングされる。第2のプレートが第1のプレートの上方向けられるように設計されている。ガスバル

(22)

特表2002-504677

ス入口542（直径が300ミクロン）およびガスバルス・フィード541（直径が25ミクロン）が第2のプレートを通ってエッチングされる。シリコンプレート（88.9X127ミリ（3.5インチX5.0インチ）X40ミル）が電界を使用して反応イオンエッチングされクリスプな計量毛管514（図には断面のみを示す）を形成する（毛細管は直径が270ミクロンで長さが1ミリである）。第1のガラスプレートと、第2のガラスプレートと、シリコンプレートとは図9に示すように整合され、陽極接着される。2枚のガラスプレートを接着するために、シリコンの層（厚さが300nm）が不活性ガス雰囲気中で第2のガラスプレートの下側境界側に蒸発によって（酸化を防止するために）付与される。次いで、シリコンをコーティングした面は第1のガラスプレートの下面と相合され、両方のプレートは陽極接着される。シリコンプレートは第2のガラスプレートに対して直接（すなわちシリコンコーティングを使用することなく）陽極接着される。例示のために、分析プレートの反応ウエル531（1ミリX1ミリX深さ0.3ミリ）と整合した計量毛管の出口が図に示されている。別の例において、プレートを横断する孔がレーザーで穿孔される。

【0045】

例 2—メーサの形成

計量毛管とメーサとは電界を使用して、反応イオンエッチングによってシリコンプレート（88.9ミリX127ミリ（3.5インチX5.0インチ）X40ミル）上およびその中に形成された。図13Aは75ミクロン幅の孔がレーザーで穿孔されている幅が600ミクロンで高さが200ミクロンのメーサの上面から見た写真を示している。図13Bは図13Aに示すメーサの中の4個の斜めから見た図を示している。図13Cはメーサの中の1個の側面図である。メーサの予定した位置において求心した（フォトレジスト層である）マスクによって被覆された幅が600ミクロンの領域を形成するようフォトリソグラフィ技術を使用した。エッチング剤を直接シリコンプレート上に導くため電界を使用した。この反応イオン技術は横方向エッチングが極最小量発生するよう確実にした。メーサの頂部を通して孔をレーザーで穿孔した。その結果のメーサは図13Aから図13Cまでに示すようなものである。

(23)

特表2002-504677

【0046】

本発明を好適実施例に重点をおいて説明してきたが、当該技術分野の専門家には好適な装置および方法において変更が可能であり、本発明は特に前述したもの以外の方法でも実施可能であることが明らかである。

【図面の簡単な説明】

【図1A】

液体分配装置90Aの三次元の図である。

【図1B】

試薬沈降溝17を更に含む液体分配装置90Bを示す図である。

【図2A】

液体分配装置90の各種段階の作動における断面図である。

【図2B】

液体分配装置90の各種段階の作動における断面図である。

【図2C】

液体分配装置90の各種段階の作動における断面図である。

【図3】

図2に示す分配装置であるが計量毛管の頂部または底部においてメーサの無い分配装置を示す図である。

【図4】

下方から見た液体分配装置の内部の構造を示す図である。

【図5】

図4に示す試薬充填溝の長手方向軸線の側から見た場合の図4に示す液体分配装置の内部の構造を示す図である。

【図6】

図4に示すガスバルス溝の長手方向軸線の側から見た場合の図4に示す液体分配装置の内部の構造を示す図である。

【図7】

864個のウェルプレートに試薬を供給する液体分配装置の概略上面図である。
。

(24)

特表2002-504677

【図8】

3 4 5 6個のウェルプレートに試薬を供給する液体分配装置の概略上面図である。

【図9】

液体分配装置の一例を示す図である。

【図10】

制御ウェルと反応ウェルとの位置と、組み合わせプロセスによって化合物が合成される合成プレートに対する分析プレートの関係とを示す分析プレートの概略線図である。

【図11】

液体分配装置のガスバルス溝と試薬充填溝の長手方向軸線の側から見た液体分配装置の内部の構造を示す図である。

【図12】

液体分配装置のガスバルス溝と試薬充填溝の中を見る側から見た場合の図11に示す液体分配装置の内部の構造を示す図である。

【図13A】

計量溝の出口を有するメーサの上面図である。

【図13B】

前記メーサの斜めから見た図である。

【図13C】

前記メーサの側面図である。

(25)

特表2002-504677

【図1】

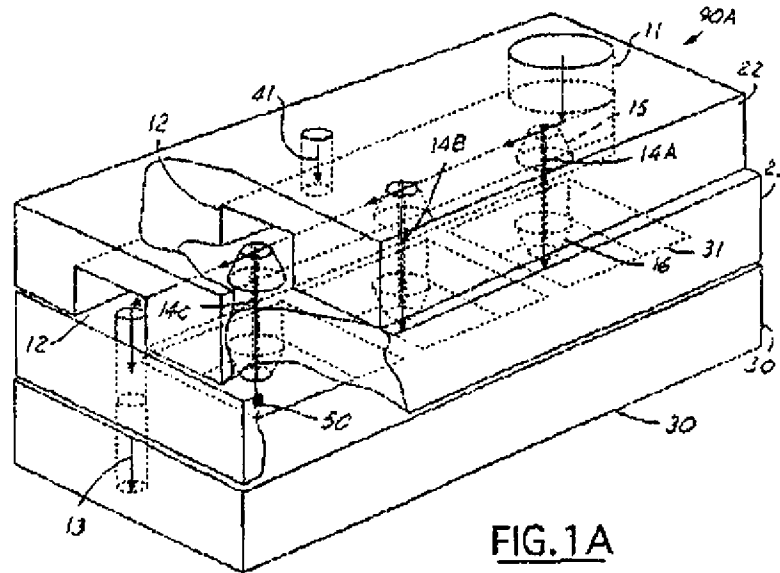


FIG. 1A

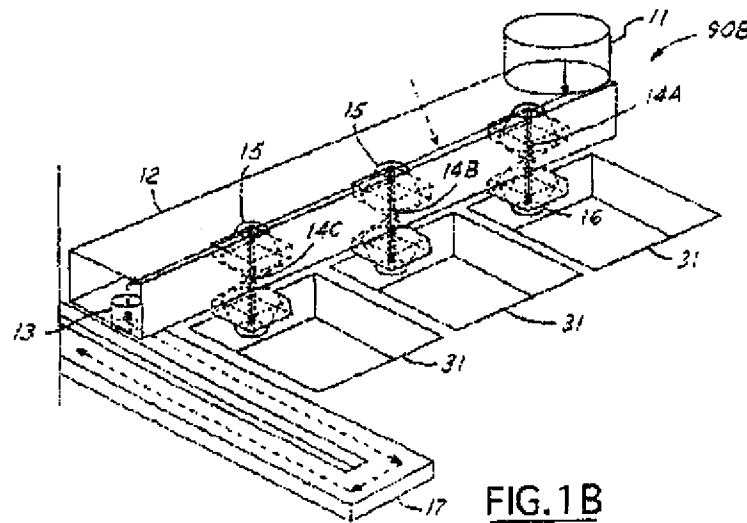
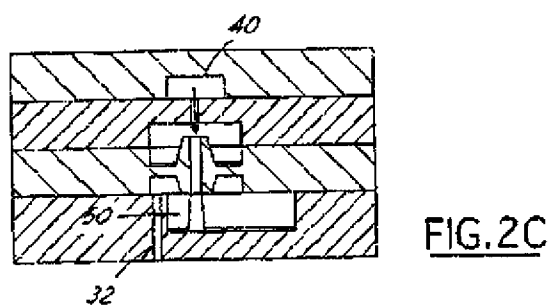
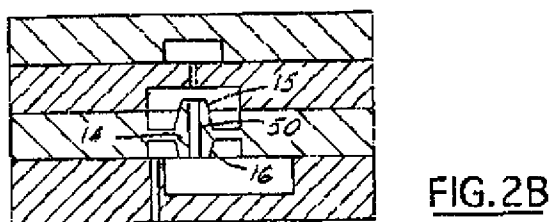
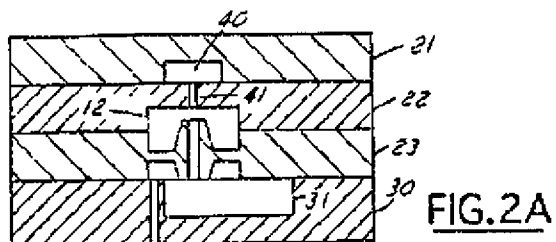


FIG. 1B

(26)

特表2002-504677

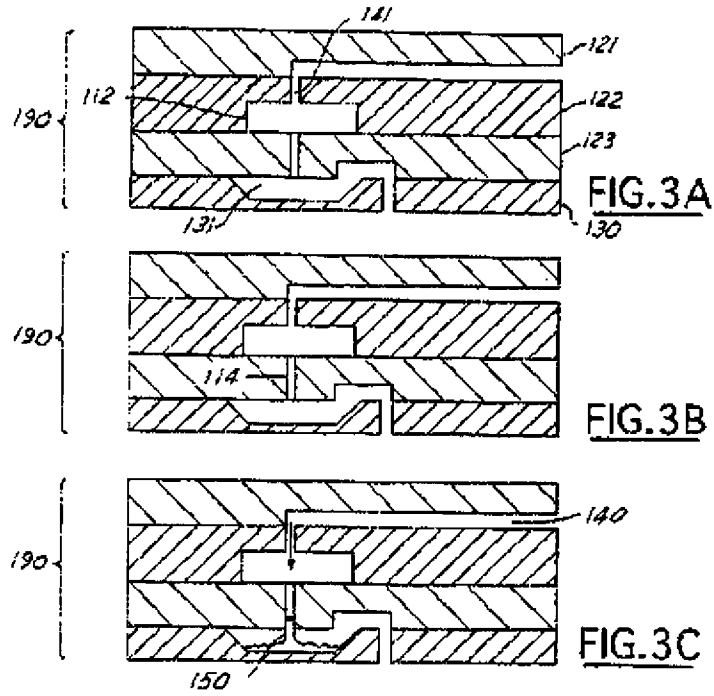
【図2】



(27)

特表2002-504677

【図 3】



(28)

特表2002-504677

【图 4】

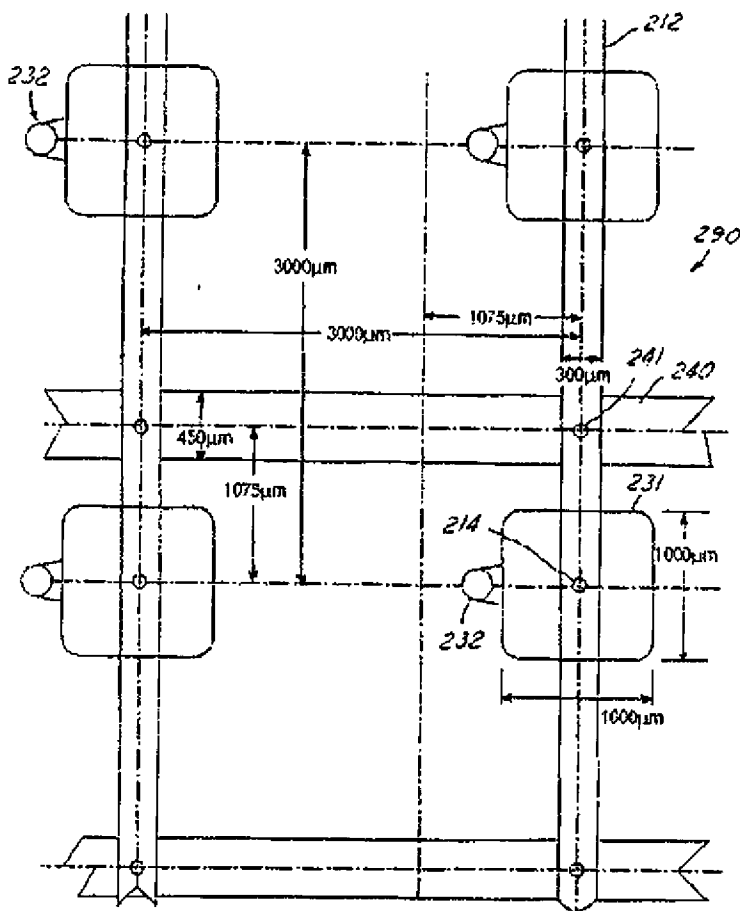


FIG.4

(29)

特表2002-504677

【图 5】

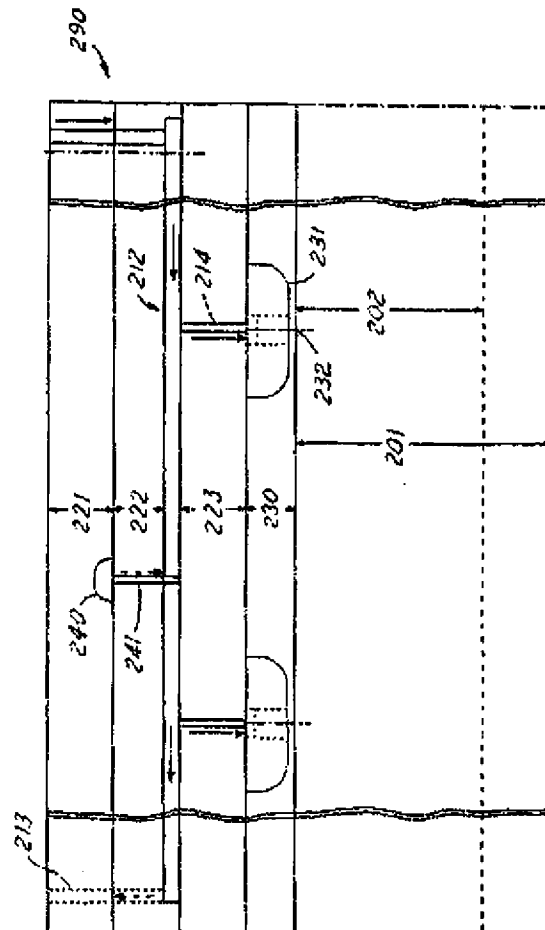


FIG. 5

(30)

特表2002-504677

【図 6】

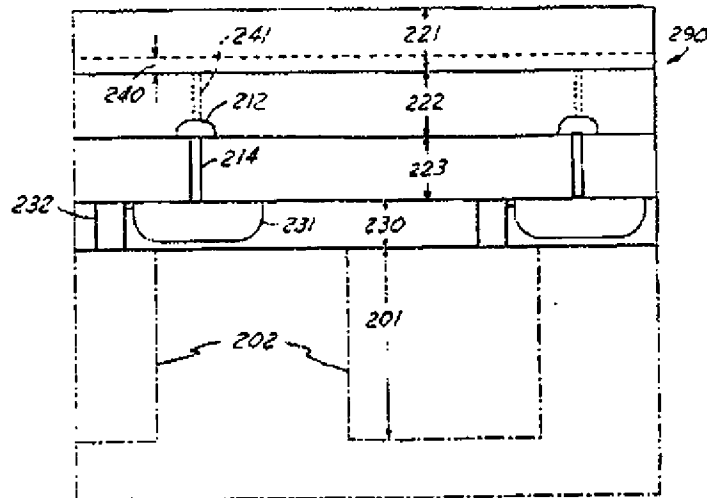


FIG. 6

【図 7】

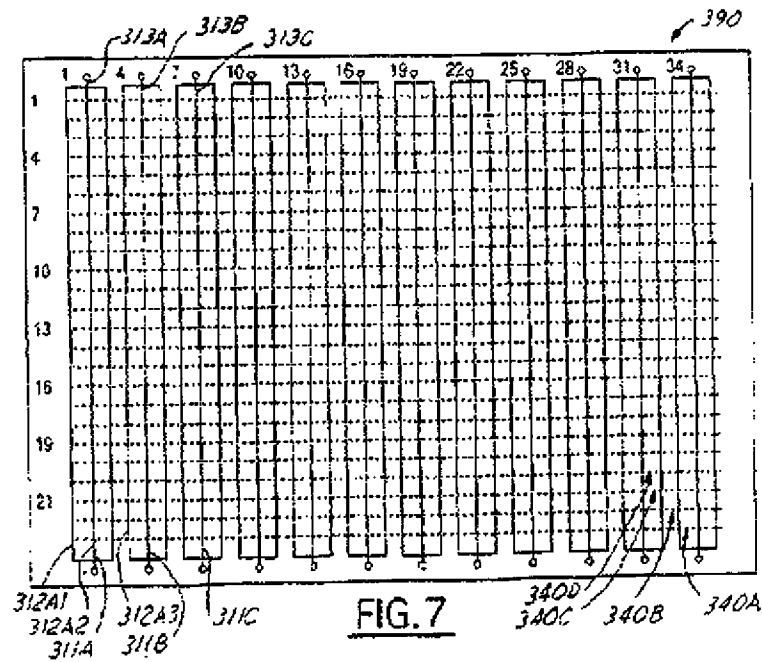


FIG. 7

(31)

特表2002-564677

【図 8】

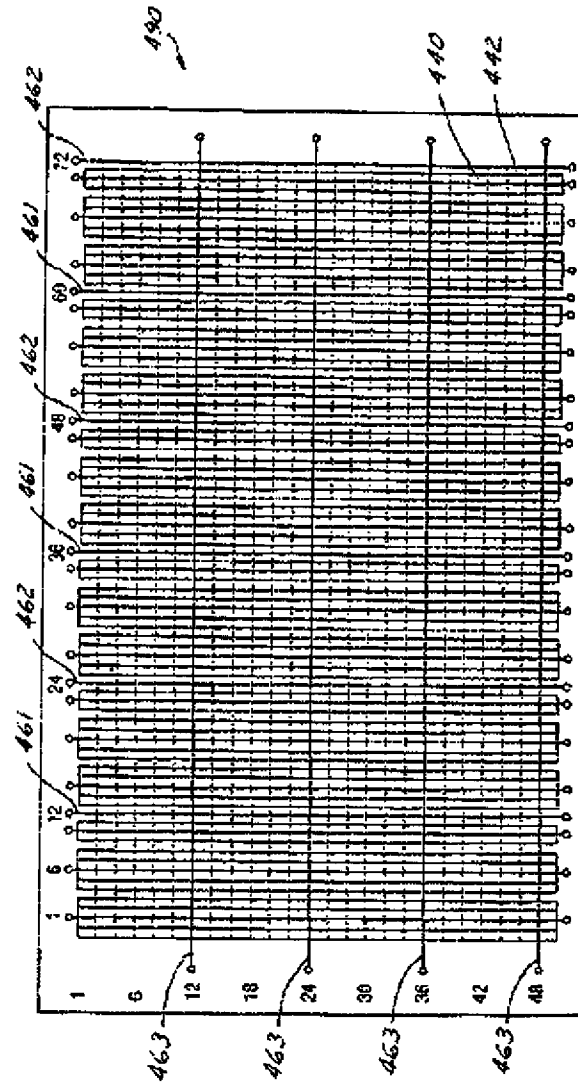
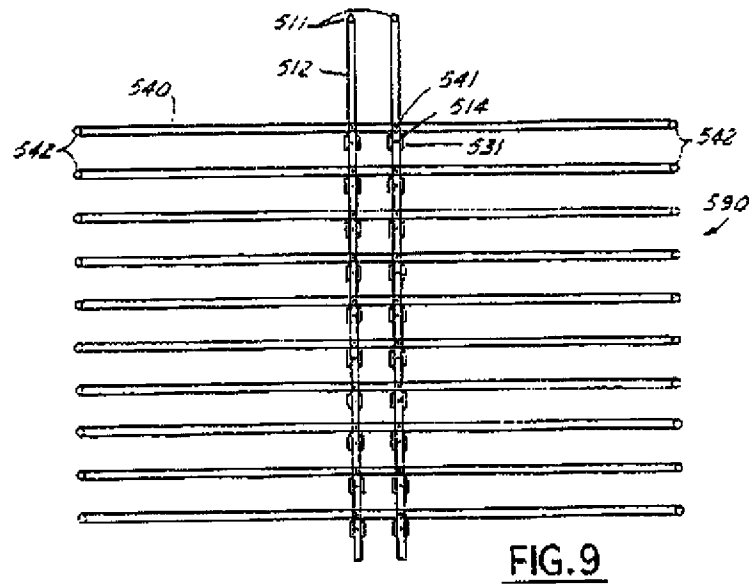


FIG. 8

(32)

特表2002-504677

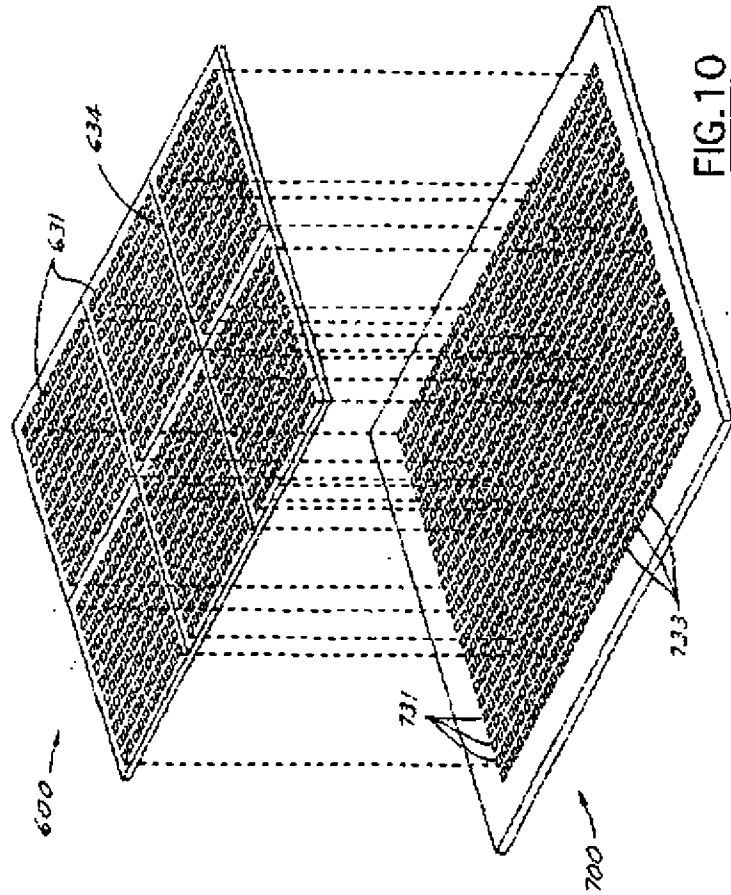
【図9】



(33)

特表2002-504677

【図10】



(34)

特表2002-504677

【図11】

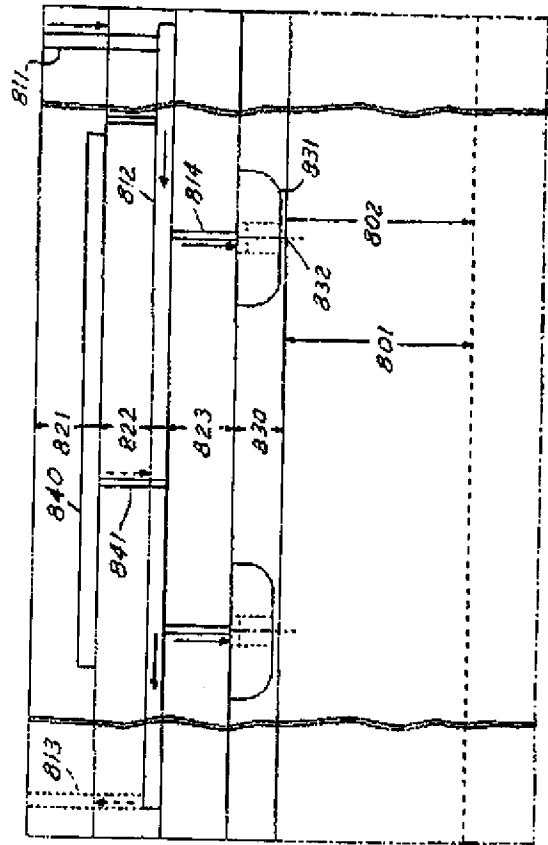


FIG.11

(35)

特表2002-504677

【図12】

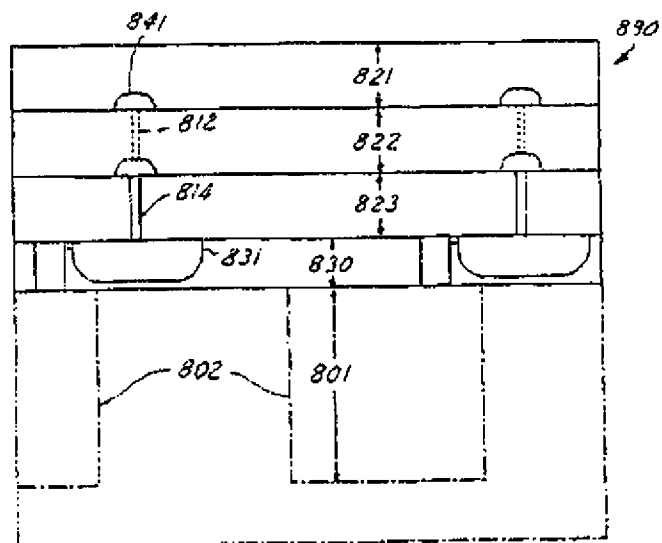


FIG.12

(35)

特表2002-504677

【図12】

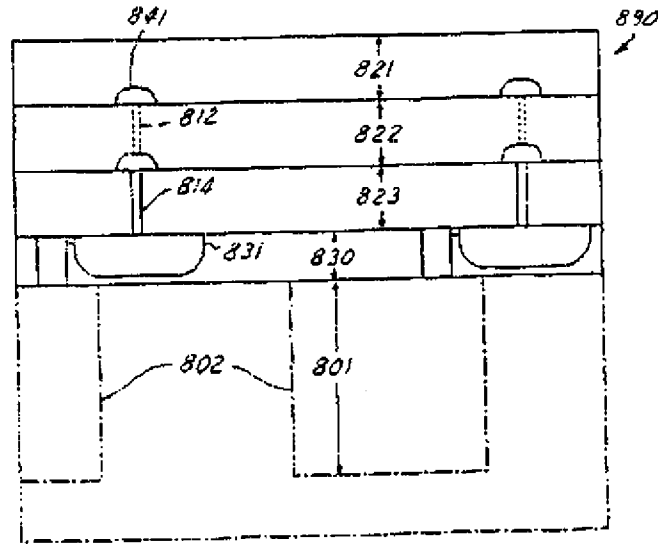


FIG.12

(36)

特表2002-504677

【図13】

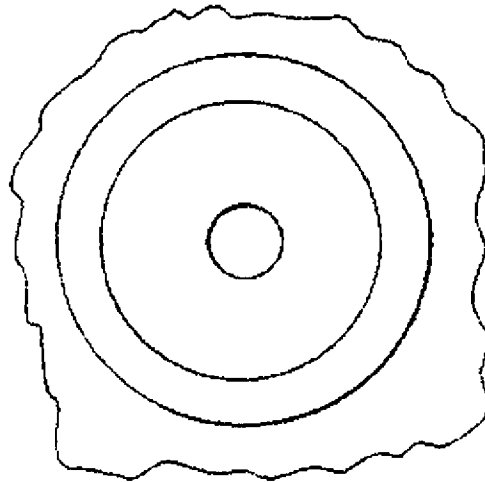


FIG.13A

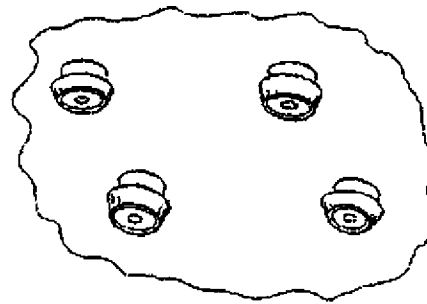


FIG.13B

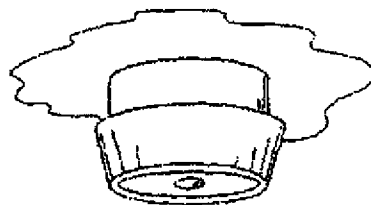


FIG.13C

(37)

特表2002-504677

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US99/03486																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(4) : G01N 3/34, 35/10 US CL : 422/63, 81, 100, 103, 104; 436/43, 174, (78), 180; 222/394, 339 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/63, 81, 100, 103, 104; 436/43, 174, 178, 180; 222/394, 339 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X, P</td> <td>US 5,846,396 A (ZANZUCCHI et al.) 08 December 1998 (08-12-98), figures 4, 5, and column 9, line 24 to column 10, line 10.</td> <td>1 and 3-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4,426,451 A (COLUMBUS) 17 January 1984 (17-01-84) (17-01-84), figures 1-15.</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4,676,274 A (BROWN) 30 June 1987 (30-06-87), figures 1-18.</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5,144,139 A (HILLMAN et al.) 01 September 1992 (01-09-92), figures 2-5.</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, P	US 5,846,396 A (ZANZUCCHI et al.) 08 December 1998 (08-12-98), figures 4, 5, and column 9, line 24 to column 10, line 10.	1 and 3-12	A	US 4,426,451 A (COLUMBUS) 17 January 1984 (17-01-84) (17-01-84), figures 1-15.	1-12	A	US 4,676,274 A (BROWN) 30 June 1987 (30-06-87), figures 1-18.	1-12	A	US 5,144,139 A (HILLMAN et al.) 01 September 1992 (01-09-92), figures 2-5.	1-12			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X, P	US 5,846,396 A (ZANZUCCHI et al.) 08 December 1998 (08-12-98), figures 4, 5, and column 9, line 24 to column 10, line 10.	1 and 3-12																		
A	US 4,426,451 A (COLUMBUS) 17 January 1984 (17-01-84) (17-01-84), figures 1-15.	1-12																		
A	US 4,676,274 A (BROWN) 30 June 1987 (30-06-87), figures 1-18.	1-12																		
A	US 5,144,139 A (HILLMAN et al.) 01 September 1992 (01-09-92), figures 2-5.	1-12																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family member.																				
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>* Special categories of cited documents</td> <td>* "X"</td> <td>document published after the international filing date of priority claim and not in conflict with the application but used to understand the scope of the invention</td> </tr> <tr> <td>* "A" document follows the state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>* "X"</td> <td>document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document</td> </tr> <tr> <td>* "E" earlier document published on or after the international filing date</td> <td>* "X"</td> <td>document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document</td> </tr> <tr> <td>* "P" document which may form doubt on priority claimed in which is cited to establish the publication date of another document or other special nature (as specified)</td> <td>* "X"</td> <td>document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document</td> </tr> <tr> <td>* "Y" document relating to the art disclosed, use, evaluation or other aspect</td> <td>* "X"</td> <td>document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document</td> </tr> <tr> <td>* "Z" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td>* "X"</td> <td>document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document</td> </tr> </tbody> </table>			* Special categories of cited documents	* "X"	document published after the international filing date of priority claim and not in conflict with the application but used to understand the scope of the invention	* "A" document follows the state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document	* "E" earlier document published on or after the international filing date	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document	* "P" document which may form doubt on priority claimed in which is cited to establish the publication date of another document or other special nature (as specified)	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document	* "Y" document relating to the art disclosed, use, evaluation or other aspect	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document	* "Z" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document
* Special categories of cited documents	* "X"	document published after the international filing date of priority claim and not in conflict with the application but used to understand the scope of the invention																		
* "A" document follows the state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document																		
* "E" earlier document published on or after the international filing date	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document																		
* "P" document which may form doubt on priority claimed in which is cited to establish the publication date of another document or other special nature (as specified)	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document																		
* "Y" document relating to the art disclosed, use, evaluation or other aspect	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document																		
* "Z" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	* "X"	document of particular relevance, the cited invention cannot be considered novel in respect to the cited document																		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report																		
29 APRIL 1999		19 MAY 1999																		
Name and mailing address of the ISA/US Examination of Patent and Trademark Rev PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3130		Authorized officer LONG Y. LE Telephone No. (703) 308-0611																		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

(38)

特表2002-504677

 フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L T, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, U A, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

Fターム(参考) 2G042 AA01 BD12 CA10 CB03 FA11

FB06 FB10 HA02 HA03 HA06

2G058 CC02 DA01 DA07 EB00 EC01

4G068 AA02 AA03 AA04 AA06 AA07

AB15 AD19 AD21 AD39 AD41

AD45 AD47 AE03 AF20 AF31